



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 409/12 (2023.01); A61K 31/381 (2023.01); A61P 29/00 (2023.01)

(21)(22) Заявка: 2022117999, 01.07.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.07.2022Дата регистрации:
22.06.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.07.2022

(45) Опубликовано: 22.06.2023 Бюл. № 18

Адрес для переписки:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева,
15, ПГНИУ (УНИД)

(72) Автор(ы):

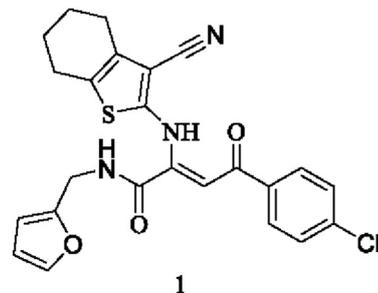
Шипиловских Сергей Александрович (RU),
Махмудов Рамиз Рагибович (RU),
Горбунова Ирина Александровна (RU),
Оконешникова Елизавета Александровна
(RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Пермский государственный
национальный исследовательский
университет" (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2501795 C1, 20.12.2013. С.А.Шипиловских Синтез и химические
превращения замещенных 3-(тиофен-2-
ил)имино-3Н-фуран-2-онов. Диссертация на
соискание ученой степени кандидата
химических наук, Пермь, 2016, 173 с. S. A.
Shipilovskikh et al., Chemistry of iminofurans 3.
*Synthesis and intramolecular cyclization of (Z)-
4-aryl- (см. прод.)(54) 4-ОКСО-N-(ФУРАН-2-ИЛМЕТИЛ)-4-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-2-((3-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[
b]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО)БУТ-2-ЕНАМИД, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к 4-оксо-N-(фуран-2-илметил)-4-(4-хлорфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамиду формулы 1. Технический результат: 4-оксо-N-(фуран-2-илметил)-4-(4-хлорфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамид, обладающий анальгетической активностью и низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.



1

(56) (продолжение):

2-[3-(ethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetra- hydrobenzo[b]thiophen-2-ylamino]- 4-oxobuten-2-oic acids. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, vol. 45, no. 6, pp.658-661. PubChem CID: 4031797, Create date: 13.09.2005. WO 1998016521 A1, 23.04.1998.

R U
2 7 9 8 4 2 5
C 1

R U
2 7 9 8 4 2 5
C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 409/12 (2023.01); A61K 31/381 (2023.01); A61P 29/00 (2023.01)(21)(22) Application: **2022117999, 01.07.2022**(24) Effective date for property rights:
01.07.2022Registration date:
22.06.2023

Priority:

(22) Date of filing: **01.07.2022**(45) Date of publication: **22.06.2023** Bull. № 18

Mail address:

**614990, Permskij kraj, g. Perm, ul. Bukireva, 15,
PGNIU (UNID)**

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergei Aleksandrovich (RU),
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),
Gorbunova Irina Aleksandrovna (RU),
Okoneshnikova Elizaveta Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**(54) **4-OXO-N-(FURAN-2-YLMETHYL)-4-(4-CHLOROPHENYL)-2-((3-CYANO-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[B]THIOPHEN-2-YL)AMINO)BUT-2-ENAMIDE WITH ANALGESIC ACTIVITY**

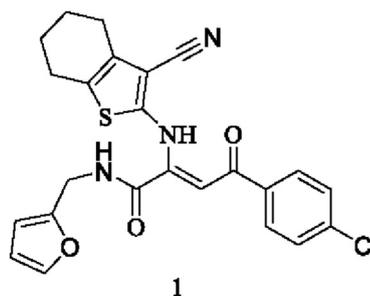
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, namely to 4-oxo-N-(furan-2-ylmethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-((3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino)but-2-enamide of formula 1.

EFFECT: 4-oxo-N-(furan-2-ylmethyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-((3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino) but-2-enamide, which has analgesic activity and low toxicity.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

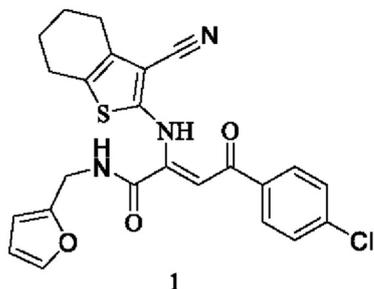


Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот, а именно к 4-оксо-N-(фуран-2-илметил)-4-(4-хлорфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-

тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамиду, формулы:

5

10



1

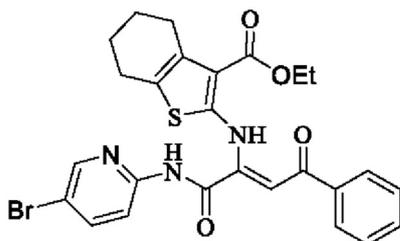
который обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетическими свойствами.

15

Аналогом по структуре заявляемому соединению является этиловый эфир 2-[(1,4-диоксо-1-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 2, обладающий анальгетической активностью [пат. RU 2501795 C1 Рос. Федерация. №2012141788/04; заявл. 01.10.12; опубл. 20.12.13, Бюл. №35] формулы:

20

25



2

Приведены данные по анальгетической активности:

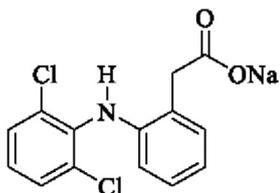
30

Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, через 2 часа в с
2	>1500	22,4

35

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:

40



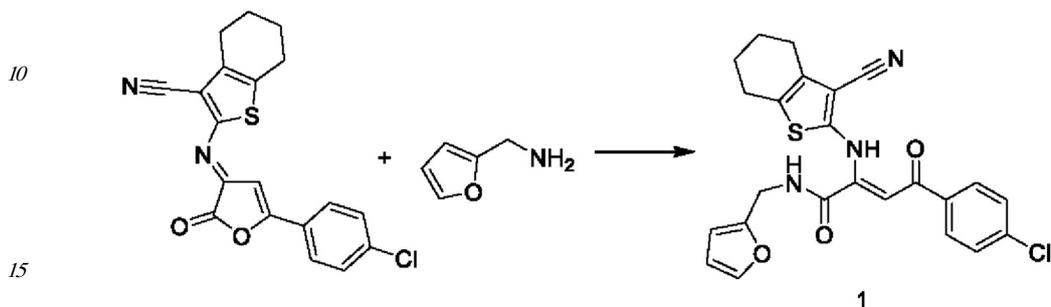
который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с. 170].

45

Задачей изобретения является поиск веществ в ряду замещенных производных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением 4-оксо-N-(фуран-2-илметил)-4-(4-хлорфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамида, который обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием нитрила 2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты с фуран-2-илметанамин в толуоле при температуре кипения толуола с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример 1. Получение соединения 1: к раствору 3,68 г (0,01 моль) нитрила 2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного толуола прибавляют 0,97 г (0,01 моль) фуран-2-илметанамина и выдерживают при температуре кипения толуола 1 час. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Выход 2,42 г (52%), т. пл. 126-128°C (из толуола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.83 м (4H, CH_2), 2.55 м (4H, CH_2), 4.58 с (2H, CH_2), 5.87 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.35 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.41 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.85 м (1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 10.81 с (1H, NH), 12.56 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.41; Н 5.20; N 9.42; S 7.21. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 67.40; Н 5.20; N 9.43; S 7.20.

Полученное соединение 1 представляет собой оранжевое кристаллическое вещество, растворимое в ДМСО, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и гексане.

Пример 2. Острую токсичность (LD_{50} , мг/мл) соединения 1 определяли по методу Г. Н. Першина [Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии // М., С.100, 109-117 (1971)]. Соединение 1 вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16-18 г в виде взвеси в 2% крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 суток. Для исследуемого соединения 1 LD_{50} составляет > 1500 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов соединение 1 относится к V классу практически нетоксичных препаратов [Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник. М., 1977. - с. 196].

Пример 3. Анальгетическую активность соединения 1 изучали на беспородных мышках (самках) массой 18-22 г с помощью теста «горячая пластинка» [Radell Z.O., Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. // Arch. Internat. Pharmacodyn. Et ther. 1957. - Vol.11. - №4 - S. 409 -419].

Исследуемое соединение вводили внутрибрюшинно в виде 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг за 0,5 ч до помещения животных на нагретую до 53,5°C металлическую пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке до момента облизывания задних лапок, измеряемая в секундах. Эффект сравнивали с ортофеном. Результаты испытаний представлены в таблице:

Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1,2.

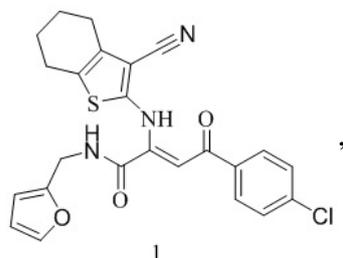
Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	23,02

2	50	>1500	22,4
Контроль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

Как видно из таблицы, заявляемое соединение 1 проявляет выраженную анальгетическую активность и в двадцать раз менее токсично, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемое соединение 1 может найти применение в медицинской практике в качестве анальгетического лекарственного средства.

(57) Формула изобретения

4-оксо-N-(фуран-2-илметил)-4-(4-хлорфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамид



обладающий анальгетической активностью.